

# Empirisk infeksjonsbehandling av neutropene pasienter ved en hemato-onkologisk klinikk — en retrospektiv analyse

Prosjektoppgave  
Stud.med Cecilie D.Risbakk, kull v '03  
Medisinsk Fakultet, Universitetet i Oslo

Hovedveileder:	Dr. med. Peter Meyer. Avdelingsoverlege, Klinikk for blod- og kreftsykdommer, Stavanger Universitetssykehus
Kontaktveileder ved UiO:	Professor dr. med. Per Morten Sandset. Avdelingsoverlege, Hematologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus

Oslo / Stavanger mars 2008.

# Innholdsfortegnelse

<b>Abstract</b> .....	3
<b>Introduksjon</b> .....	4
<b>Materiale og metoder</b> .....	7
<b>Resultater</b> .....	11
<b>Diskusjon</b> .....	13
<b>Konklusjon</b> .....	17
<b>Referanser</b> .....	19
<b>Vedlegg</b> .....	21

*tabell 1 – Demografi*

*tabell 2 – Mikrobiologisk dokumentert infeksjon*

*tabell 3 – Bakterielle isolater*

*tabell 4 – Resistenstabell G<sup>+</sup> isolater*

*tabell 5 – Resistenstabell G<sup>-</sup> isolater*

*tabell 6 – Responseevaluering*

*tabell 7 – Responseevaluering førstelinjebehandling*

*graf 1 – tid til feberfrihet*

*graf 2 – tid til leukocytter > 1,0*

*graf 3 – tid til nøytrofile > 0,5*

*graf 4 – antimikrobiell førstelinjebehandling*

*graf 5 – responseevaluering*

*graf 6 – modifikasjon av behandling*

*graf 7 – tid til første modifikasjon*

## **Abstract**

**BACKGROUND.** Initial therapy in patients with neutropenia and presumptive infection is empiric and based on the pathogens most likely to be responsible, and drug resistance. In Norway the combination of benzylpenicilline + aminoglycoside has been the traditional empirical treatment for several decades.

**PURPOSE.** The study was initiated in order to evaluate the efficacy and safety of treatment of infections in febrile neutropenic cancer patients on a hematology-oncology ward, and to analyse the microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteremia in these patients.

**METHODS.** Single center retrospective survey. Adult cancer patients treated for neutropenic infection in the period 01.09.05-01.09.06 were included in the study.

**RESULTS.** The medical records of 59 patients were reviewed and 81 episodes of neutropenic infection were noted. 30% of these episodes were treated with benzylpenicilline + aminoglycoside as first line treatment, 47% with a third generation cephalosporin, 23% received other antibiotics. The overall response rate was 80%, 57% responded to first line treatment. The overall mortality rate was 8,5% and infection related mortality 6,8%. Bacteremia was documented in 22% of the episodes. Relative frequencies of G-, G+ and polymicrobial bacteremias were 72%, 11% and 17%. Overall, 19 of 21 bacterial isolates were susceptible to penicillin or gentamycin, one isolate was resistant to this combination and one not tested.

**CONCLUSION.** Both treatment results and susceptibylity patterns of the isolated bacteria in our study is comparable to those published in several other norwegian studies, which supports further use of benzylpenicilline + gentamycin as initial empirical treatment in patients with neutropenic infection. Based upon the results in this study, we conclude that the treatment of infection in febrile neutropenic cancer patients on this hemato-oncology ward is efficient and safe.

## Introduksjon

Nøytropeni (lavt antall nøytrofile granulocytter) ses svært ofte ved forskjellige former for leukemi. Både den leukemiske prosess per se og aggressiv cytostatikaterapi, eventuelt med hematopoietisk autolog stamcellestøtte eller alloge stamcelletransplantasjon, bidrar til en ofte uttalt nøytropeni med varighet i dager til uker. Også ved andre cytostatikafølsomme krefttyper som høygradige lymfomer, germinalcelletumores og sarkomer gis aggressive cytostatikaregimer med uttalt nøytropeni til følge <sup>1</sup>. Nøytropeni inndeles basert på grad av nøytropeni. Mild, moderat og alvorlig nøytropeni defineres som hhv. [nøytrofile]  $1,0 - 1,5 \times 10^9/l$ ,  $0,5 - 1,0 \times 10^9/l$  og  $< 0,5 \times 10^9/l$  i perifert blod <sup>2</sup>.

Pasienter med nøytropeni er svært sårbare for å utvikle bakterie- eller soppinfeksjoner. Risikoen er relatert til graden og varigheten av nøytropeni <sup>2</sup>. Infeksjonsrisikoen øker omvendt proporsjonalt med konsentrasjonen av nøytrofile under  $1,0 \times 10^9/l$ , og er overhengende ved verdier under  $0,1 \times 10^9/l$ . Risikoen er vesentlig større når nøytrofiltallene er fallende enn når de er stigende, og øker også med varighet av nøytropenien <sup>1</sup>.

Febril nøytropeni er en av de vanligste komplikasjonene ved kreftbehandling, spesielt kjemoterapi. Ikke alle, men de fleste typer kjemoterapi gir beinmargstoksisitet med varierende grad av nøytropeni. Laveste verdier (nadir) sees erfaringsmessig 8-12 dager etter kur. Tilstanden er skyld i halvparten av dødsfallene forbundet med leukemi, lymfom og kreftsvulster <sup>2</sup>. Infeksjoner ved nøytropeni kan affisere de fleste organer og vev <sup>1</sup>. Hyppigst ses imidlertid sepsis/bakteriemi, cellulitt og pneumoni <sup>2</sup>.

Den akutte betennelsesprosess er sterkt kompromittert ved uttalt nøytropeni, og mange klassiske betennelsestegn (rubor, calor, dolor, tumor, functio laesa) vil ofte mangle eller være sterkt avdempet ved infeksjon. Feber foreligger imidlertid i de aller fleste tilfelle også hos den neutropene pasient og vil ikke sjelden være eneste manifestasjon av den infeksjøs prosess <sup>1</sup>.

Ved bakteriell pneumoni er lungeinfiltratene mindre tydelige og utvikles senere, med mindre lungefysikalia og røntgenologiske manifestasjoner enn hos pasienter med normale granulocyttkonsentrasjoner. Ved perianale infeksjoner sees ofte manglende tendens til abscessdannelse, og ved urinveisinfeksjoner kan pyuri mangle. Videre vil spredning fra det lokale infeksjonsfokus skje raskere med betydelig risiko for disseminering og sepsis <sup>1</sup>.

Infeksjoner med hurtigvoksende bakterier dominerer hos den nøytropene pasient. Ved langvarig nøytropeni (over fem døgn) opptrer også soppinfeksjoner relativt hyppig <sup>1</sup>.

Av bakterier er særlig Gram negative stavbakterier aktuelle, først og fremst enterobakteriene (f.eks E. coli og Klebsiella). Også Pseudomonas aeruginosa skal has i tankene. Bakteriemi med Gram negative stavbakterier er forbundet med betydelig letalitet dersom behandlingen ikke settes i gang umiddelbart. De senere år har Gram positive bakterier spilt en stadig viktigere rolle <sup>1</sup>. Studier utført av EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) har vist

forskyvning mot Gram positive bakterier som hovedårsak til bakteremi hos nøydropene pasienter i perioden 1973-2000<sup>3</sup>. Særlig KNS (koagulase negative stafylokokker) og viridans streptokokker har økt i frekvens<sup>4</sup>. De siste rapporter (1998-2000) har imidlertid vist omtrent samme frekvens av Gram positive- og Gram negative isolater<sup>3</sup>. Gram-positive bakteriemier, særlig med *S. epidermidis* har oftest et mindre fulminant forløp enn de Gram negative bakteriemier<sup>1</sup>.

Av sopparter dominerer *Candida* (særlig *albicans*)- og i betydelig mindre grad *Aspergillus*arter<sup>1</sup>. Ettersom nyere antimikrobiell terapi har senket mortalitetsraten betraktelig ved det som tidligere ofte var fatale bakterielle infeksjoner, har invasive soppinfeksjoner nå tatt over som ledende årsak til morbiditet og mortalitet hos pasienter med NI (nøydropen infeksjon)<sup>5,6</sup>. I perioden 1999-2003 har antall invasive *Aspergillus*infeksjoner hos pasienter med hematologisk cancer økt, mens forekomst av gjærsopp- og non-*aspergillus* infeksjoner har holdt seg relativt stabil<sup>7</sup>. Invasive soppinfeksjoner, særlig invasiv *aspergillose*, er blitt hyppig hos alvorlig nøydropene pasienter<sup>8</sup>. Høyeste insidens av *aspergillose* er rapportert hos pasienter med akutt myelogen leukemi<sup>7</sup>, men er avhengig av lokale miljøfaktorer (klimaanlegg, gammel byggemasse, duer).

Etiologisk infeksjonsdiagnostikk hos pasienter med svær nøydropeni er ofte vanskelig. En omhyggelig klinisk undersøkelse med særlig vekt på predileksjonsstedene for infeksjon er obligatorisk. *Feber hos den nøydropene pasient må betraktes som tegn på infeksjon inntil en annen overbevisende årsak til feberen er dokumentert*. Adekvate mikrobiologiske prøver fra såvel suspekterte infeksjonsfoci som fra predileksjonsområdene for infeksjon, samt minst to (helst tre) blodkulturer, bør sikres så raskt som mulig. Ved symptomer på pneumoni bør bronkioalveolær lavage overveies, med sikring av materiale til bakterie- sopp- og *Pneumocystis jirovecii* diagnostikk. Ved mistanke om *Clostridium difficile*- induert diare, gjøres toxinbestemmelse og dyrkning<sup>1</sup>.

Feber definert som enkeltmåling av  $tp. > 38.5^{\circ}C$  eller  $tp. > 38.0^{\circ}C$  målt i to timer sammenhengende eller tre ganger i løpet av ett døgn, er oftest grunnlaget for å mistenke bakteriell infeksjon hos nøydropene pasienter<sup>1</sup>. Oftest er feber eneste symptom på infeksjon, men i noen tilfeller kan man også finne fokale symptomer og tegn<sup>9</sup>.

Parenteral antibiotikaterapi ved mistanke om infeksjon hos denne pasientgruppen bør startes så raskt som mulig etter at mikrobiologiske prøver (spesielt blodkulturer) er tatt, det vil si innen en time. En for avventende holdning, eventuelt ut fra ønske om sikring av flest mulig mikrobiologiske prøver, kan få fatale konsekvenser<sup>1</sup>, da bakterielle infeksjoner hos nøydropene pasienter kan raskt progrediere til et fulminant forløp med høy mortalitet<sup>10</sup>. Særlig letaliteten ved Gram negativ bakteriemie er betydelig dersom antimikrobiell behandling ikke iverksettes umiddelbart<sup>1</sup>. Rask antimikrobiell intervensjon, med bred dekning av gram negative og gram positive bakterier, er derfor nødvendig for å hindre livstruende komplikasjoner hos den febrile nøydropene pasient<sup>9</sup>. *Antibiotikaterapi må av den grunn oftest startes på empirisk grunnlag før mikrobiologisk diagnose*

foreligger <sup>1</sup>.

Revurdering av terapi skal foretas ved positive bakteriologiske funn med resistensbestemmelse. Om man står uten positive bakteriologiske funn etter initial antibiotikaterapi, og pasienten fortsatt er febril eller får ny feberstigning, skal regimet endres enten umiddelbart, eller etter 1 – 2 døgns observasjon. Det kliniske bildet bør være retningsgivende. Ved fortsatt utilfredsstillende respons etter fire–fem døgns antibiotikabehandling, bør en ny grundig klinisk og bakteriologisk undersøkelse foretas. Ved valg av videre terapi må pasientens kliniske tilstand telle sterkest med i vurderingen. Start av systemisk soppbehandling må overveies, også ved negative blodkulturer <sup>1</sup>. Sekundært lungeinfiltrat må alltid behandles som systemisk soppinfeksjon <sup>11</sup>.

Varighet av antibiotikabehandling må vurderes etter eventuelle bakteriologiske funn, kliniske funn og alvorlighetsgraden av infeksjonen, og ikke minst av nøytropeniens utvikling . Antibiotikaterapi bør opprettholdes til pasienten er fri for alle infeksjonsrelaterte symptomer/manifestasjoner, og pasienten bør ha vært afebril i minst 3-4 dager før antibiotikabehandling seponeres, og nøytrofile bør ligge over 0,5 eller er forventet stigende. I praksis vil 10–14 dagers behandling være et minimum ved alvorlige bakterielle infeksjoner, selv hvor det er kommet tilfredsstillende klinisk respons <sup>1</sup>.

Den bakterielle etiologi ved NI er, som nevnt, som regel ukjent ved start av infeksjonen. Initial terapi er derfor empirisk, og basert på hvilke patogener som mest sannsynlig forårsaker infeksjonen, og på resistensmønsteret i miljøet. Kunnskap om hvilke mikrober som hyppigst gir infeksjon hos den nøytropene pasient, samt kunnskap om mikrobers resistens og følsomhet lokalt, er derfor svært viktig for valg av initiale empiriske antibiotikabehandling <sup>4</sup>. *Det er derfor vesentlig at hvert enkelt sykehus nøye følger opp sine mikrobiologiske funn med resistensmønster og behandlingsresultater ved infeksjoner og gjør et valg av primærterapi ved febril nøytropen episode tilpasset sin egen institusjon* <sup>1</sup>. Suksessrater på initial empirisk terapi rapportert fra kliniske studier, vil også være et viktig hjelpemiddel til valg av initiale behandlingsregime <sup>8</sup>.

I Norge har kombinasjonsbehandling med PG (benzylpenicillin) og AG (aminoglykosid) ( tobramycin og gentamicin er de to mest brukte aminoglykosidene i Norge <sup>12</sup>) vært standard empirisk behandling ved mistenkt infeksjon hos nøytropene pasienter i flere tiår . Denne praksisen kan dateres tilbake til 1970-tallet, da moderne aminoglykosider først ble introdusert. Her i landet, i motsetning til i de fleste andre land, er denne behandlingen fortsatt standardregime ved nøytropene infeksjoner <sup>9</sup>. Norge er i internasjonal sammenheng nå ganske alene om å velge PG + AG som primære antibiotikaregime ved NI <sup>12</sup>. Bruken av dette regimet anses imidlertid fortsatt som forsvarlig i norske sykehus, da flere norske studier har vist at empirisk kombinasjonsbehandling med PG + AG er en god og sikker behandling ved NI, så sant behandlingen justeres etter klinisk respons og mikrobiologiske funn <sup>4,9,12,13</sup>.

Internasjonalt er man skeptisk til å behandle NI med PG +AG, som er det norske

standardregime. Monoterapi med et bredspektret 3. generasjons cefalosporin eller karbapenem, er derimot vanlig initial empirisk terapi ved NI internasjonalt. Skepsis til det norske regimet bunner bl.a. i at isolater med Gram negative staver ute i verden (men ikke i Norge) viser økende tendens til resistens mot AG. Dessuten er man bekymret for AGs tendens til nefrotoksisitet. Man vet også at gram negative staver er resistente mot PG, og mange vil oppfatte kombinasjonsbehandling av PG +AG som monoterapi med AG.

Antimikrobiell resistens er et økende problem verden over. Dette påvirker behandling av infeksjonssykdommer, og resulterer i økt morbiditet, mortalitet, samt økte kostnader<sup>4</sup>. Det er sett tydelig sammenheng mellom forbruk (spesielt ved overforbruk) av antibiotika (særlig for bredspektrede midler) og utvikling av antibiotikaresistens. Det er også sett sammenheng mellom restriktiv og ”smalspektret” antibiotikabruk og liten grad av resistensutvikling<sup>14</sup>. Økt bruk av bredspektrede antibiotika gir økt antimikrobiell resistens, og forskyvning av den mikrobiologiske flora mot mer resistente bakterier<sup>12</sup>.

Antibiotikaresistens i Norge er lav sammenlignet med de fleste andre vestlige land<sup>12</sup>, og det er sannsynligvis flere årsaker som bidrar til dette<sup>4</sup>. Bl.a. er antibiotikaforbruket her i landet, både i sykehus og i primærhelsetjenesten, lavt<sup>12</sup>, og dette er uten tvil en viktig faktor<sup>4</sup>. I 2005 utgjorde penicilliner (i hovedsak penicillin G – og V) 41% av det totale antibiotikaforbruket i Norge. Fluoroquinoloner utgjorde kun 3%, og piperacillin/tazobactam < 0,1%<sup>12</sup>.

### *Oppgavens formål*

Oppgaven er gjennomført som en retrospektiv studie av pasienter behandlet for nøytropen infeksjon ved Klinikk for Blod – og Kreftsykdommer, Stavanger Universitetssykehus.

Formålet har vært å kartlegge hvilke antimikrobielle regimer som ble brukt som empirisk førstelinjebehandling til pasienter med nøytropen infeksjon, samt i hvor stor grad modifikasjon av førstelinjebehandling var nødvendig. Vi ønsket også å se på når i forløpet modifikasjon ble gjort. Tid til feberfrihet samt tid til pasientene ikke lengre var leukopene/nøytropene ble også registrert. I responsevalueringen så vi på responsrate for førstelinjebehandling, kumulativ responsrate, samt total – og infeksjonsrelatert mortalitet. Vi ønsket også å se på epidemiologien ved mikrobiologisk dokumentert infeksjon, samt spektrum og følsomhet av påviste infeksjonsutløsende bakterier.

### **Materiale og metoder**

Studien er gjennomført som en retrospektiv studie av pasienter behandlet for nøytropen infeksjon ved Klinikk for blod- og kreftsykdommer, Stavanger Universitetssykehus. Med nøytropen infeksjon i denne sammenheng, menes en episode hvor pasienten var leukopen og/eller nøytropen, at pasienten hadde kliniske tegn på infeksjon, samt at empirisk antibiotikabehandling ble iverksatt.

I denne studien er disse opplysningene basert på retrospektiv gjennomgang av pasientenes journaler.

### *Pasientpopulasjon*

Studien vedrører alle voksne pasienter med underliggende kreftdiagnose, behandlet for nøytroppen infeksjon, i perioden 01.09.05 – 01.09.06, ved Klinikk for blod- og kreftsykdommer, Stavanger Universitetssykehus. Pediatriske pasienter er ikke inkludert, ellers ingen øvre eller nedre aldersgrense.

For å bli inkludert i studien, måtte pasientene ha en underliggende kreftsykdom samtidig som det forelå en behandlingstrengende infeksjon. Leukopeni og/eller neutropeni i samme tidsrom som behandlingstrengende infeksjon var obligat. Til sist måtte de ovenfor nevnte kriteriene være innenfor studiens definerte tidsrom.

Pasienter kunne inkluderes flere ganger for episoder med nøytroppen infeksjon, forutsatt at inklusjonskriterier var oppfylt.

Behandlingstrengende infeksjon ble verifisert ved at empirisk antibiotikabehandling ble initiert. Feber ble ikke regnet som et krav for å stille infeksjonsdiagnosen, under forutsetning at det var andre sikre tegn på infeksjon tilstede. Leukopeni og nøytroppen ble definert som hhv.  $[\text{leukocytter}] < 1.0 \times 10^9/\text{l}$  i minst én dag og  $[\text{nøytrofile granulocytter}] < 0,5 \times 10^9/\text{l}$  i minst én dag. Studiens definerte tidsrom var fra 01/09-05 til 01/09-06.

### *Praktisk gjennomføring*

Første del av den praktiske gjennomføringen bestod i å identifisere pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene, deretter registrering av relevante data for de inkluderte pasienter.

Innledningsvis gjorde man søk i journaldatabase ved Stavanger Universitetssykehus, Klinikk for Blod-og Kreftsykdommer, etter pasienter med diagnosekoder A41.9 (Uspesifisert sepsis), A41.8 (Annen spesifisert sepsis) og A41.5 (Sepsis som skyldes andre gram negative organismer), som ble brukt som diagnosekoder for hhv. nøytroppen feber, Gram positiv bakteremi og Gram negativ bakteremi.

Søket ble begrenset innenfor tidsrommet 01.09.05 – 01.09.06. Deretter ble laboratoriesvar gjennomgått for å identifisere episoder med leukopeni og/eller neutropeni som samsvarte i tid med aktuelle diagnosekode.

Etter identifisering av pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene, ble papirjournal (feberkurver, medisinkurver, mikrobiologiske svar, journalnotater og epikriser) fra hver pasient gjennomgått i retrospekt. For hver episode med nøytroppen infeksjon ble følgende parametre registrert:



Alder	
Kjønn	
Studiestart	
Underliggende kreftdiagnose:	hNHL (høygradig Non-Hodgkins Lymfom) INHL (lavgradig Non-Hodgkins Lymfom) leukemi solid tumor annen keftsykdom
Infeksjonsdiagnose:	Gram positiv bakteremi Gram negativ bakteremi polymikrobiell bakteremi pneumoni feber uten kjent årsak annet
Mikrobiologiske funn:	positiv blodkultur positivt dyrkningssvar fra fokal infeksjon
Antall dager med feber	
Antall dager med nøytropeni	
Antall dager med leukopeni	
Førstelinje antibiotikabehandling	
Antall dager med førstelinjebehandling	
Annenlinje antibiotikabehandling	
Antall dager med annenlinjebehandling	
Responsevaluering:	responsdag førstelinjebehandling dag for non-respons førstelinjebehandling dødsfall under førstelinjebehandling responsdag annenlinjebehandling dag for non-respons annenlinjebehandling dødsfall under annenlinjebehandling

### *Forklaringer og definisjoner:*

#### *Episode med nøytrophen infeksjon og studiestart*

En episode med NI ble definert fra dag for start av empirisk antibiotikabehandling (dag 1) til respons på første-eller annenlinjebehandling, evt. til pasienten døde under første-eller annenlinjebehandling.

I dette materiale har man kun registrert respons på første- og annenlinjebehandling. Dersom pasienten ikke responderte på 2.linjebehandling, ble dag for start av tredjelinjebehandling registrert som «non-responsdag annenlinjebehandling». Videre behandling og endelig utfall av episoden er ikke registrert i disse tilfellene.

Dag for start av førstelinjebehandling ble regnet som «studiestart» (dag 1).

#### *Underliggende kreftsykdom og type infeksjon*

Under høygradig NHL ble diffust storcellet B-celle lymfom, T-NHL, Burkitt lymfom og Hodgkins lymfom inkludert. Under leukemi ble akutt myelogen leukemi og akutt lymfoblastisk leukemi inkludert.

En positiv blodkultur ble regnet som signifikant for bakteremi, med unntak av *Staphylococcus epidermidis*, hvor minst to positive blodkulturer krevdes.

Blodkultur positiv for mer enn én bakteriestamme ble regnet som polymikrobiell bakteremi.

Blodkultur positiv for henholdsvis gram negative og gram positive bakterier ble betegnet som hhv. G- og G+ bakteremi.

Dersom ingen kliniske tegn på infeksjon ble funnet, og ingen positive dyrkningssvar dokumentert (det være seg i blodkultur eller fra fokalt fokus), ble infeksjonen registrert som «feber uten kjent årsak».

Infeksjon ble klassifisert som «annen» dersom det forelå positivt dyrkningssvar fra fokalt fokus eller kliniske tegn på infeksjon.

Pneumoni ble definert som nyttilkommet infiltrat på rtg.thorax eller HR-CT.

En episode ble regnet som mikrobiologisk dokumentert dersom det forelå positiv blodkultur eller dyrkningssvar fra fokalt fokus. Mikrobiologiske funn ble subgruppert som Gram positive, Gram negative eller polymikrobielle.

#### *Definisjon av feber, leukopeni og nøytropeni*

Feber ble definert som temperatur over 37.5 målt axillært. Leukopeni og nøytropeni ble definert som henholdsvis [leukocytter]  $< 1,0 \times 10^9/l$  og [nøytrofile granulocytter]  $< 0,5 \times 10^9/l$ .

#### *Behandlingsgrupper*

Pasientene ble inndelt i fem hovedgrupper etter hvilket antimikrobielt regime som ble gitt som initiale empiriske terapi. Gr.1 Penicillin + Aminoglykosid (gentamycin, tobramycin). Gr.2 3.generasjons cephalosporin monoterapi (Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefotaxim). Gr.3 Meropenem eller Piperacillin-Tazobaktam monoterapi. Gr.4 Ciprofloxacin monoterapi og Gr.5 andre antibiotika. I gruppe 5 ble episoder behandlet med overnevnte antibiotika i kombinasjon med andre antibiotika, eller monoterapi med penicillin, gentamycin eller andre antibiotika inkludert.

#### *Respons, non-respons og responsevaluering*

Respons ble definert som den dagen pasienten ble målt afebril, regnet fra studiestart. Dag CRP begynte å falle ble regnet som respons i de tilfeller hvor feber vedvarte utover behandlingstid, men klinisk bedring fremkom i journal, eller pasienten var afebril under hele episoden.

Aktiv infeksjon og/eller febrilia med fortsatt behov for antimikrobiell behandling ble definert som «non respons». «Non-Respons førstelinjebehandling» ble definert som dag for oppstart av annenlinjebehandling. «Non-respons annenlinjebehandling» ble definert som dag for oppstart av tredjelinjebehandling.

Respons på førstelinjebehandling ble definert som «suksess». Respons på annenlinjebehandling ble klassifisert som «Suksess med 1 modifikasjon». I noen av tilfellene var det ingen respons på verken første-eller annenlinjebehandling. Behandling ut over 2. antibiotikaregime og endelig utfall av episoden ble ikke registrert i disse tilfellene. Episoder som

falt under denne gruppen, ble definert som « $\geq 2$  modifikasjoner, usikkert utfall». Dersom pasienten døde under første-eller annenlinjebehandling, ble dette klassifisert som «Død under antimikrobiell behandling».

Dersom pasienten døde under første-eller annenlinjebehandling, ble dette registrert som antall dager fra studiestart.

Modifikasjon av behandling ble definert som tillegg av antibiotika til første-eller annenlinjebehandling, eller bytte av antibiotika.

## Resultater

### *Pasientkarakteristika*

Studien ble gjennomført ved Klinikk for blod – og kreftsykdommer, Stavanger Universitetssykehus. I tidsrommet 01.09.05 – 01.09.06, ble 59 pasienter inkludert i studien for 81 episoder med nøytropen infeksjon. Fordeling i forhold til kjønn var M/K = 44 / 37, median alder 61 år. Yngste og eldste pasient ble registrert som hhv. 27 og 92 år (*tabell 1*).

Høygradig-NHL ble registrert i 17/81 (21%) av episodene, lavgradig-NHL 8/81 (10%), leukemi i 18/81 (22%) av episodene og solid tumor i 22/81(27%) av tilfellene. Annen cancer ble funnet i 16/81 (20%) av episodene (*tabell 1*).

Feber uten kjent årsak ble funnet i 50/81 (62%) av episodene. Gram negativ bakteremi ble funnet i 13/81 (16%), gram positiv bakteremi i 2/81 (2%) og polymikrobiell bakteremi i 3/81 (4%). Pneumoni ble registrert i 6/81(7%) og «annen type infeksjon» i 7/81 (9%) av tilfellene (*tabell 1*).

### *Varighet og forekomst av feber, leukopeni og nøytropeni*

Feber ble registrert i 76/81 (94%) episoder, med median varighet 2,0 dager (*tabell 1*). I 5 episoder (6%) var pasientene aldri febrile. *Graf 1* viser Kaplan-Meier plot av tid til feberfrihet. Ca. 1/3 av pasientene var afebrile dag 2. ~55% afebrile dag 3. ~80% afebrile dag 7, og alle afebrile dag 16. Median tid til feberfrihet var 3,0 dager.

Leukopeni ble registrert i 74/81 (91%) av episodene, med median varighet 3,0 dager. I 7 episoder (9%) ble det ikke registrert leukopeni i det hele tatt (*tabell 1*). *Graf 2* viser tid til [ leukocytter ]  $> 1,0 \times 10^9/l$ . Omtrent 25% av pasientene var ikke lengre leukopene dag 2. Rundt 50% ikke lengre leukopene dag 4, 80% dag 8. Dag 21 hadde 100% leukocytter  $> 1,0$ . Median tid til leukocyttkonsentrasjon oversteg  $1,0$  var 4,0 dager.

Nøytropeni ble registrert i 70/81 (86%) episoder, med median varighet 3,0 dager. I 11 (14%) av episodene ble det ikke registrert nøytropeni (*tabell 1*). *Graf 3* viser Kaplan-Meier plot av tid til [ nøytrofile granulocytter ]  $> 0,5 \times 10^9/l$ . ~20% var ikke lengre nøytropene dag 2, ~55% ikke lengre nøytropene dag 4, 80% ikke lengre nøytropene dag 8. Dag 26 hadde 100% nøytrofile over 0,5.

Median tid til konsentrasjon av nøytrofile oversteg 0,5 var 4,0 dager.

### *Mikroorganismer og følsomhet for antimikrobielle agens*

Blodkulturer og bakteriologisk undersøkelse fra områder med fokal infeksjon ble tatt + / - 48 timer fra start av førstelinjebehandling. Bakteriemi i form av positiv blodkultur ble dokumentert i 22% (18/81) episoder. Relativ frekvens av Gram negativ, Gram positiv og polymikrobiell bakteriemi var hhv. 72% (13/18), 11% (2/18) og 17% (3/18). Mikrobiologisk dokumentert fokal infeksjon ble funnet i 7% (6/81) av episodene. 83% (5/6) av disse skyldtes Gram negative bakterier og 17% (1/6) Gram positive bakterier. *Tabell 2* gir en oppsummering av funn ved mikrobiologisk dokumenterte infeksjoner.

I blodkultur ble det funnet 21 isolater (*tabell 3*). 67% (14/21) av disse var Gram negative bakteriestammer, og 33% (7/21) Gram positive. Av Gram negative bakterier var E.Coli dominerende, med 10 av 14 isolater (48% av alle isolater). Det fantes ingen overvekt av noen stammer Gram positive isolater i blodkultur. Fra fokale foci ble det identifisert 7 isolater, hvorav 6 Gram negative og 1 Gram positiv.

Det ble utført resistensbestemmelse av alle de 21 isolatene funnet i blodkultur. Følsomhet og resistens for G+ og G- isolater er presentert i hhv. *tabell 4* og *tabell 5*.

Blant de Gram negative isolatene var alle følsomme for ciprofloxacin, piperazillin-tazobactam og meropenem. 3/14 isolater var testet for ceftazidim, hvorav to var følsomme og en moderat følsom. 12/14 var testet for cefotaxim, alle følsomme. 13/14 isolater var testet for gentamycin, også her var alle følsomme.

Blant Gram positive isolater var 1/7 penicillinfølsom. 6/7 ble testet for gentamicin, ett isolat var resistent og fem følsomme.

Behandling med penicillin + gentamicin ville ha dekket 6/7 Gram positive bakteriemier (én resistent mot PG + AG) og 13/14 Gram negative bakteriemier (én følsomhet/resistens ikke kjent).

### *Responseevaluering*

Penicillin + aminoglykosid ble gitt som initiale regime i 30% (24/81) av episodene, 47% (38/81) ble behandlet med et 3. generasjons cephalosporin. 2% (2/81) av episodene ble behandlet med meropenem eller piperacillin-tazobactam monoterapi, 4% (3/81) ble behandlet med ciprofloxacin monoterapi og 17% av episodene (14/81) ble behandlet med annet antimikrobielt regime. I dette materiale er altså 3. generasjons cephalosporin monoterapi mest brukte regime som førstelinjebehandling til pasienter med nøytropen infeksjon, etterfulgt av kombinasjonsbehandling med penicillin + aminoglykosid (*graf 4*).

57% (46/81) av episodene ble behandlet med suksess, hvilket vil si at pasientene responderte på førstelinjebehandling. Median dag for førstelinjerespons var 3. 23% (19/81) responderte på

annenlinjebehandling, og kan dermed defineres som suksess med én modifikasjon. Median dag for respons på annenlinjebehandling var 6. I 65/81 av episodene ble infeksjonen altså sanert, enten ved første – eller annenlinjebehandling, hvilket gir en kumulativ respons på 80%. I 14% (11/81) ble det gjort to eller flere modifikasjoner av behandlingen, og det endelige utfallet av disse episodene er ikke blitt registrert. I 5 av episodene døde pasientene under episoden. To pasienter døde under førstelinjebehandling, og 3 under annenlinjebehandling (*graf 5 og tabell 6*).

For all førstelinjebehandling fant man en responsrate på 57% (46/81). Førstelinjerespons i cephalosporingruppen var 63% (24/38), 54% (13/24) i Pen + Gen.gruppen, 100% (2/2) i mer/taz.gruppen, 33% (1/3) i ciprofloxacingruppen og 43% (6/14) i gruppen behandlet med «annet antibiotika» (*tabell 7*). Median dag for respons i cephalosporingruppen var 2,5, mens median dag for respons i PG + AG gruppen var 3.

Modifikasjon av initiale behandlingsregime ble gjort i 41% (33/81). Én modifikasjon ble gjort i 27% (22/81), mens det i 14% (11/81) ble gjort to eller flere modifikasjoner av førstelinjebehandling (*graf 6*). Median tid til første modifikasjon var 3 dager. *Graf 7* viser Kaplan-Meier plot av tid til første modifikasjon.

### *Mortalitet*

Totalt 5 pasienter døde under antimikrobiell behandling, hvilket gir en total mortalitet på 8,5% (5/59). 4 av dødsfallene skyldtes infeksjon, mens en pasient døde av cerebral blødning. Dette gir en infeksjonsrelatert dødsrate på 6,8%. To pasienter døde under førstelinjebehandling (median dag for død 3,5) og tre etter modifikasjon av initiale regime (median dag for død 5). Tabellen under viser karakteristika av de fire infeksjonsrelaterte dødsfallene.

<i>Pasient 1:</i> 68 år gammel kvinne med solid tumor. Penicillin og aminoglykosid som empirisk førstelinjebehandling. Døde dag 3. Ingen mikrobiologisk dokumentert infeksjon.
<i>Pasient 2:</i> 92 år gammel kvinne. Ceftazidim som empirisk førstelinjebehandling. Døde dag 4. Ingen mikrobiologisk dokumentert infeksjon.
<i>Pasient 3:</i> 72 år gammel mann. Initialt behandlet med ceftazidim. Tillegg av piperacillin-tazobaktam og flagyl dag 2. Døde dag 2. Ingen mikrobiologisk dokumentert infeksjon.
<i>Pasient 4:</i> 86 år gammel kvinne med høygradig NHL. Initialt behandlet med cefuroxim. Byttet til piperacillin-tazobaktam dag 2. E.Coli funnet i blodkultur dag 1. Døde dag 5.

## **Diskusjon**

Kombinasjonsbehandling med benzylpenicillin og aminoglykosid har vært standard empirisk behandling av infeksjon hos nøytrøpene pasienter i Norge i flere tiår<sup>9</sup>. Også karbapenempreparat eller ceftazidim monoterapi anses som adekvat empirisk behandling i denne sammenheng<sup>1</sup>. I to tidligere, norske, retrospektive studier har kombinasjonsbehandling med PG+AG vært førstevalg i

henholdsvis 72% og 43% i tilfellene med nøyotropen infeksjon <sup>9,13</sup>.

I vår studie utgjorde PG+AG bare 30% av empirisk førstelinjebehandling. 3.generasjons cephalosporiner utgjorde den største gruppen med 47%, i 23% av tilfellene var annet antibiotika førstevalg (*graf 4*). I en tidligere, retrospektiv studie ved samme avdeling, var andelen behandlet med PG+AG største gruppe (46%), mens ceftazidim monoterapi og andre regimer begge utgjorde 27%<sup>15</sup>.

Responsrater på initial empirisk antibiotikaterapi er over 70% i mange kliniske studier. Elting et al. rapporterte om førstelinjerespons på 79% og 80% for pasienter som fikk henholdsvis imipenem og ceftazidim <sup>16</sup>. I vår studie ble det for førstelinjebehandling funnet en responstate på 57% (*tabell 7*). For gruppen PG+AG var førstelinjerespons 63%, og for gruppen 3.generasjons cephalosporiner 54%. Samme responstrate på førstelinjebehandling ble funnet i en tidligere studie utført ved samme avdeling (57%)<sup>15</sup>. Tangen et al. fant i sin studie (pasientpopulasjon med akutt leukemi) førstelinjerespons på 34%. For gruppen PG+AG var tallet 30% <sup>9</sup>. En annen norsk studie har vist lignende førstelinjerespons med PG+AG regime (40%) <sup>12</sup>.

I noen av episodene i vår studie, ble respons på behandling først oppnådd etter modifikasjon av initiale regime. Den kumulative respons etter første-og annenlinjebehandling var 80%, hvorav 71% (46/65) responderte på 1.linjebehandling, mens 29% (19/65) først responderte etter bytte av initiale regime – se *tabell 6*. Kumulative respons ved forrige, retropektive studie ved samme avdeling var 88% <sup>15</sup>.

I vår studie er det i 11 av tilfellene ikke registrert endelig utfall av episoden. Dette er tilfeller hvor pasientene fikk to eller flere modifikasjoner av antimikrobielt regime. Da behandling og respons ut over annenlinjebehandling ikke er registrert, vil det endelige utfallet være uvisst i disse tilfellene. Den reelle kumulative respons er derfor sannsynligvis noe høyere enn de 80% som er angitt ovenfor.

Elting et al. rapporterte om kumulativ respons på 99% og 98% i sin studie, hvor initiale behandlingsregime hadde vært hhv. imipenem og ceftazidim <sup>16</sup>. Elting et al. har imidlertid beregnet kumulativ respons etter alle modifikasjoner. Dette kan bidra til å forklare hvorfor man i vår studie har en lavere kumulativ respons, da vi kun har vurdert respons etter første-og annenlinjebehandling. Tangen et al. fant i sin studie en kumulativ respons på 92%, men også her er respons etter mer enn to linjer tatt med i beregningen. Bare 37% av disse responderte på 1.linjebehandling <sup>9</sup>.

Modifikasjon av førstelinjebehandling ble gjort i totalt 41% av episodene (*graf 6*). Tilsvarende fant Hammerstrøm et al. modifikasjon av initial empirisk behandling på 52% <sup>9</sup>. Tid til første modifikasjon var i denne studien 3 dager (*graf 7*), mens den i en annen norsk studie var 5 dager <sup>12</sup>.

De siste 50 årene har stadig nye grupper antibiotika blitt utviklet. Som eksempel kan nevnes 3.generasjons cephalosporiner, karbapenemer og kinoloner. Dette, kombinert med økt

kunnskap om empirisk antibiotikaterapi, har resultert i meget høye responsrater på initial empirisk antibiotikaterapi ved behandling av infeksjon hos nøytropene pasienter. Utviklingen har ført til at det nå finnes flere ulike, men like effektive behandlingsalternativer ved nøytrope infeksjon. Det er sjelden randomiserte kontrollerte studier i dag viser signifikante forskjeller i responsrater ved behandling av NI <sup>16</sup>.

Selv om responsrater i ulike studier tilsier like god effekt av forskjellige behandlingsregimer, er det derimot vist ulikheter mht. *tid til klinisk respons*. Elting et al. rapporterer i sin studie forskjell i tid til klinisk respons mellom grupper som fikk imipenem eller ceftazidim som initiale regime. Median til feberfrihet for imipenemgruppen var 3 dager, mot 4 dager i ceftazidimgruppen <sup>16</sup>.

I vår studie var tid til klinisk respons på all førstelinjebehandling 3 dager. For PG+AG gruppen var tid til klinisk respons også 3 dager, mens den for 3. generations cephalosporingruppen var 2,5 dager. En tidligere studie ved samme avdeling viste tid til respons på førstelinjebehandling på mediane dag 6,6 <sup>15</sup>. Lignende resultater ble funnet i Torfoss et al., hvor tid til feberfrihet for «ingen-modifikasjon-gruppen» var 59 timer <sup>12</sup>.

### *Mortalitet*

Den totale mortalitetsrate hos nøytropene pasienter er i hovedsak knyttet til andre faktorer enn infeksjon, så som underliggende kreftsykdom, og den infeksjonsrelatert mortalitet hos disse pasientene er lav <sup>4</sup>. Med dagens kunnskap og tilgang til antimikrobielle midler, er den infeksjonsrelaterte dødsrate ved NI nå under 10% <sup>8</sup>. Dette står i sterk kontrast til den høye infeksjonsrelaterte dødsraten på 1960 tallet, på opp mot 70-80% <sup>4</sup>. Nyere IATCG-EORTC studier viser at den totale dødsrate ligger mellom 5% og 12%, med en infeksjonsrelatert dødsrate på 1% - 3% <sup>17,18,19</sup>.

Av tidligere norske studier, fant Sigurdardottir et al en total dødelighet på 7%, med en infeksjonsrelatert mortalitet på 2,1% <sup>4</sup> (studien inkluderte imidlertid kun bakteremier). Tangen et al. fant i sin studie en total dødelighet på hele 25%, men med infeksjonsrelatert dødsrate på 5% <sup>9</sup>. Denne studien vedrørte imidlertid bare pasienter med akutt leukemi, hvilket kan forklare den høye totale mortalitet i studien. Disse resultatene kan sammenlignes med funn i vår studie, hvor man fant total dødelighet 8,5%, og infeksjonsrelatert dødelighet 6,8%.

Man vet at mortaliteten ved NI er økt dersom episoden kompliseres av bakteremi, og dette gjelder særlig dersom man i tillegg finner fokale symptomer/tegn på infeksjon (en situasjon som kalles kompleks bakteremi) <sup>20</sup>. Dette har blitt demonstrert i flere tidligere studier <sup>17,21,22</sup>. Klastersky et al. rapporterte i sin studie om mortalitetsrater hos pasienter med og uten bakteremi på hhv. 10% og 3%. De fant også en mye høyere mortalitet blant pasienter med Gram negativ bakteremi enn blant dem med Gram positiv bakteremi (18% og 5%) <sup>21</sup>.

I vår studie døde fire pasienter av infeksjon (infeksjonrelatert dødsrate 6,8%). Bare en av pasientene hadde mikrobiologisk dokumentert infeksjon, hvor E.coli ble isolert i blodkultur (se tabell side 13).

### *Mikrobiologi*

De siste 25 årene har man sett en dramatisk endring i mikrobiologien ved infeksjon hos nøydropene pasienter. Studier utført av EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), har vist at Gram positive kokker, i hovedsak KNS og viridans streptokokker, har økt i frekvens som årsak til bakteremi, fra 29% i perioden 1974-1976 til 65% i perioden 1988-1990. KNS og viridans-streptokokker er nå en av de hyppigste årsakene til bakteremi hos nøydropene pasienter<sup>18</sup>. Imidlertid har man for perioden 1998-2000 funnet omtrent samme hyppighet av Gram positive- og Gram negative isolater<sup>3</sup>. Risikofaktorer som sentrale venekatetre (brutt hudbarriere) og lederte slimhinner i i munn og svelg hos pasienter som har gjennomgått høydose kjemoterapi, er assosiert med økt insidens av Gram positive infeksjoner<sup>8</sup>. Omfattende slimhinneskade i gastrointestinaltraktus øker ikke bare faren for Gram positive infeksjoner, men er også assosiert med økt risiko for Gram negative- anaerobe- og Candidainfeksjoner<sup>23</sup>.

Det finnes sannsynligvis flere årsaker til hvorfor Gram positive bakteremier har økt i frekvens. Men særlig introduksjonen av potente agens (fluorokinoloer) som profylakse mot Gram negative organismer hos febrile nøydropene pasienter, har spilt en viktig rolle i forskyvning av det mikrobiologiske mønster mot Gram positiv dominans ved NI<sup>24</sup>.

I Norge har man derimot ikke sett noen signifikant økning i andel Gram positive bakteremier. To tidligere, retrospektive norske studier rapporterte om andel Gram positive bakteremier på 44% i perioden 1990-1995<sup>9,13</sup>. Til sammenligning fant Sigurdardottir et al. i sin prospektive studie en andel på 46% i perioden 1998-2000<sup>4</sup>.

I dette materialet fant man dokumentert bakteremi i 22% av episodene med NI. 72% av disse skyldes G- bakterier, 11% G+ og 17% var polymikrobielle (tabell 2). Klastersky et al. fant i sin studie dokumentert bakteremi i 23% av episoder med febril nøydropeni. Relative frekvenser av G+, G- og polymikrobiell bakteremi var her 57%, 34% og 10%<sup>21</sup>. En annen stor studie viste dokumentert bakteremi hos 29% av pasientene, med G+ og G- bakteremi som omtrent like hyppig årsak<sup>22</sup>.

Man har imidlertid sett endringer innenfor gruppen av gram-positive organismer i Norge. I perioden 1990-95 var KNS hyppigste isolerte gram-positive bakterie (24%), med alfa- og non-hemolytiske streptokokker som nest største gruppe (10%)<sup>9,13</sup>. I perioden 1998-2000 var forholdet reversert, med alfa- og non-hemolytiske streptokokker som største gruppe (16%), og KNS på andre plass med 12%. Andelen streptokokkinfeksjoner har også økt i Norge, fra 11% i perioden 1990-95<sup>9,13</sup> til 22% i perioden 1998-2000<sup>4</sup>.



Gram positive bakteriestammer utgjorde i vår studie 33% (7/21) av isolatene i blodkultur. KNS ble isolert i 10% (2/21) av tilfellene. Streptococcus viridans ble ikke funnet i noen isolater – se tabell 3.

I tidligere norske studier har Gram-negative mikrober blitt isolert i ~50% av bakteremiene i to tidligere perioder, med E.coli som hyppigste årsak (1990-95; 23%<sup>9,13</sup>, 1998-2000; 25%<sup>4</sup>). I vårt materiale ble Gram negative mikrober isolert i 67% (14/21) av bakteremiene, med E.coli som mest frekvente isolat (48%). P. aeruginosa ble isolert i ett tilfelle (tabell 3).

Mikrobiologisk resistens i Norge er lav, og antibiotikaforbruket her i landet, både i sykehus og i primærhelsetjenesten, er lavt sammenlignet med de fleste andre vestlige land<sup>12</sup>. Dette er uten tvil en viktig faktor for de gunstige forholdene i Norge<sup>4</sup>. De fleste internasjonale retningslinjer anbefaler initial empirisk monoterapi med et bredspektret betalaktamantibiotikum ved nøytropen infeksjon. PG+AG er internasjonalt ikke tilrådelig grunnet resistenssituasjonen.

Kombinasjonsbehandling med PG+AG, som er norske retningslinjer, er et regime som sannsynligvis er mindre resistensfremmende enn regimer basert på bredspektrede betalaktamer<sup>4</sup>.

Flere store meta-analyser, bl.a. av Leibovici et al.<sup>25</sup> har vist at kinololprofylakse til kreftpasienter under kjemoterapi reduserer infeksjonsrelatert morbiditet signifikant. Administrering av fluorokinololprofylakse har derfor blitt rutine ved mange kreftavdelinger<sup>8</sup>. Slik antibiotikaprofylakse er ikke rutine i Norge<sup>4</sup>. Profylaktisk bruk av fluorokinololer for å hindre infeksjon hos nøytropene pasienter er assosiert med økt forekomst av resistente E.coli og KNS<sup>26,27</sup>, og internasjonalt er det nå økende bekymring for fluorokinolol-resistente E.coli hos nøytropene pasienter.

I denne studien var ingen E.coli resistente mot ciprofloxacin, og ble ikke funnet ciprofloxacinresistens blant noen av de Gram negative isolatene (se tabell 5). Dette samsvarer med resultater funnet i tidligere norske studier<sup>4,9,13</sup>.

## Konklusjon

PG+AG er i følge norske retningslinjer standardbehandling ved nøytropen infeksjon. I denne studien utgjør PG+AG bare 30 % av førstelinjebehandling. Dette er en noe lavere andel enn det som ble funnet i forrige studie ved samme avdeling, hvor PG+AG utgjorde 46%.

Førstelinjerespons i denne studien er sammenlignbar med resultater i tidligere norske studier<sup>9,12,13</sup>, og identisk med respons funnet ved en tidligere, retrospektiv studie ved samme avdeling<sup>15</sup>. Også kumulativ respons, samt total- og infeksjonsrelatert dødsrate er sammenlignbar med resultater i tidligere norske studier<sup>9</sup>. Tid til klinisk respons på førstelinjebehandling er sammenlignbar med det som er funnet i andre studier<sup>12,16</sup>.

Internasjonalt har det vært en endring i mikrobiologien ved nøytropene infeksjoner, med en forskyvning mot G+ organismer, som nå utgjør hoveddelen av infeksjonene ved NI. I Norge har

man ikke derimot ikke sett en slik økning, og andelen G+ bakteremier har ligget på ~45% de siste 10 år <sup>4</sup>. De mikrobiologiske funn i denne studien er forenelig med de tidligere norske rapporter, da G- bakteremi utgjorde hovedparten av bakteremiene (72%), mens andelen G+ bakteremi var 11%.

Norge står i en svært gunstig situasjon mht. mikrobiologisk resistens, som er lavere i Norge enn i andre vestlige land. I vår studie var 19 av 21 påviste bakteriestammer følsomme for penicillin eller gentamycin, én var resistent mot PG +AG, en ikke testet. Antimikrobiell resistens i denne studien samsvarer således med funn i andre norske studier <sup>4,9,13</sup>, hvilket støtter bruk av PG + AG som initial empirisk behandling ved NI.

Alle funn i studien er forenelige med rapporter fra tidligere norske studier. Det er dermed rimelig å konkludere med at empirisk infeksjonsbehandling av nøytropene pasienter ved avdelingen er effektiv og sikker, og i tråd med hva som er norske retningslinjer på området.

## Referanser

1. Elektronisk utgave av Cytostatikaboken. Institutt for farmakoterapi og Den Norske Kreftforening. Redaktører: O. Dahl, T. Christoffersen, S. Kvaløy, I. Baksaas. (Oppdatert 21.03.2007 ; sitert 12.03.07). <http://www.med.uio.no/rh/farmakoterapi/cytostatika/index.html>
2. Norsk elektronisk legehandbok. Norsk Helseinformatikk AS. (Oppdatert 13.02.08; sitert 13.02.07). <http://www.legehandboka.no/>
3. Viscoli C. EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients. Studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002;38:S82-7
4. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Tangen JM, Dybdahl B, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2005;37(6-7):455-64.
5. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997. *Clin Infect Dis* 2001;33:641–7.
6. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358–66.
7. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068–75.
8. Maschmeyer G, Haas A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2008 Mar;31(3):193-7.
9. Tangen JM, Berentsen S, Dahl IM, Ly B, Myrvang B. [Empirical antibiotic treatment of patients with acute myelogenous leukemia]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening*. 1999 Jan 10;119(1):35-8.
10. Raad, II, Whimbey EE, Rolston KV, Abi-Said D, Hachem RY, Pandya RG, et al. A comparison of aztreonam plus vancomycin and imipenem plus vancomycin as initial therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Cancer*. 1996 Apr 1;77(7):1386-94.
11. Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Eisenmann E, et al. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer*. 1994 May 1;73(9):2296-304.
12. Torfoss D, Hoiby EA, Tangen JM, Holte H, Bo K, Meyer P, et al. Tobramycin once versus three times daily, given with penicillin G, to febrile neutropenic cancer patients in Norway: a prospective, randomized, multicentre trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007 Apr;59(4):711-7.
13. Hammerstrom J, Jacobsen T. [Bacteremia with granulocytopenia--microbiology and empiric antibiotic treatment]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening*. 1998 Nov 20;118(28):4370-5.
14. Veiledning i bruk av antibiotika. Regionalt kompetansesenter for sykehushygiene, Helse Bergen HF. (Oppdatert november 2004; sitert 12.03.08). <http://antibiotika.ihelse.net/antibiotika/index.htm>
15. P. Meyer, F.V. Shammas, R. Heikkilä, O. Natås. Febrile neutropenia: monitoring of treatment results. 3rd International Symposium on febrile neutropenia, Bruxelles, Abstr. 37, 1997.
16. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, Cantor SB, Martin CG, Kurtin D, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol*. 2000 Nov 1;18(21):3699-706.
17. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998 Jun;41 Suppl D:13-24.
18. EORTC. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Annals of internal medicine*. 1993 Oct 1;119(7 Pt 1):584-93.

19. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(2):445-52.
20. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59
21. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2007 Nov;30 Suppl 1:S51-9.
22. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:212-16
23. Blijlevens NM, Donnelly JP, de Pauw BE. Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk-based therapy. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:47-52
24. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:795-805
25. Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 2006;107:1743-51.
26. Cometta A, Calandra T, Billie J, Glauser MP. *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 1994;330:1240-1
27. Gomez L, Garau J, Estrada C, Marquez M, Dalmau D, Xercavins M, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Cancer*. 2003 Jan 15;97(2):419-24.

**Demografi – tabell 1**

Pasienter, <i>n</i>	59	
Pasient episoder, <i>n</i>	81	
Kjønn	<i>n</i>	%
mann	44	54,3
kvinne	37	45,7
Alder		
median	61	
gjennomsnitt	62,0	
Spennvidde(yngste-eldste)	27 - 92	
Underliggende diagnose,	<i>n</i>	%
hNHL	17	21
lNHL	8	9,9
leukemi	18	22,2
solid tumor	22	27,2
annet	16	19,8
Type infeksjon/episode	<i>n</i>	%
FUO	50	61,7
Gram + bakteremi	2	2,5
Gram – bakteremi	13	16,0
Polymikrobiell bakteremi	3	3,7
Pneumoni	6	7,4
Annet	7	8,6
Median varighet		
leukopeni < 5x10 <sup>9</sup> /l	3,0 dager	74/81 episoder
neutropeni <1,0x10 <sup>9</sup> /l	3,0 dager	70/81 episoder
feber	2,0 dager	76/81 episoder

**Mikrobiologisk dokumentert infeksjon – tabell 2**

<i>Bakteriemi:</i>	<i>n/total</i>	%
Gram negativ	13/18	72,2
Gram positiv	2/18	11,1
Polymikrobiell	3/18	16,7
Dokumenterte bakteremier totalt	18/81	22,2
<i>Fokal infeksjon:</i>		
Gram negativ	5/6	83,3
Gram positiv	1/6	16,7
Fokale infeksjoner totalt	6/81	7,4
Antall mikrobiologisk dokumenterte infeksjoner	24/81	29,6

### Bakterielle isolater – tabell 3

#### Gram positive isolater

	Blodkultur	Fokal infeksjon	Antall isolater
	<i>n</i>	<i>n</i>	totalt <i>n</i>
<i>KNS</i>	2		2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1		1
<i>Staphylococcus hominis</i>	1		1
<i>Staphylococcus capitis</i>	1		1
<i>Alpha-hemolytiske streptococci</i>	1		1
<i>Bacillus spcies</i>			
<i>Enterococcus faecalis</i>		1	1
Totalt antall G + isolater	7	1	8

#### Gram negative isolater

	Blodkultur	Fokal infeksjon	Antall isolater
	<i>n</i>	<i>n</i>	totalt <i>n</i>
<i>Escherichia coli</i>	10	6	16
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1
<i>Enterobacter species</i>	1		1
<i>Proteus mirabillis</i>	1		1
Totalt antall G – isolater	14	6	20

Isolater fra blodkultur og fokale infeksjoner er tatt +/- 48 timer fra start av førstelinjebehandling.

n = antall isolater.

KNS= koagulase negative stafylokokker.

**Resistensbestemmelse av 7 Gram positive isolater i blodkultur – tabell 4**

	Penicillin	meticillin/kloxacillin/ dikloxacillin	ceftazidim	clindamycin	vancomycin	trimetoprim- sulfamet	gentamicin	erytromycin	fucidin
KNS (N=2)	2=R	2=S	2=nd	2=S	1=S 1=nd	1=S 1=R	2=S	2=nd	1=S 1=R
Staphylococcus haemolyticus (n=1)	1=R	1=R	1=R	1=S	1=S	1=S	1=S	nd	1=R
Staphylococcus hominis (n=1)	1=R	1=R	1=R	1=R	1=S	1=S	1=S	nd	1=R
A-hemolytiske streptococci (n=1)	1=S	nd	nd	1=S	nd	nd	nd	1=R	nd
Bacillus species (n=1)	1=R	nd	1=R	1=R	nd	1=S	1=R	nd	1=S
Staphylococcus capitis (n=1)	1=R	1=S	nd	1=S	1=S	1=S	1=S	nd	1=S

**Resistensbestemmelse av 14 Gram negative isolater i blodkultur – tabell 5**

	Penicillin	ampicillin/ amoxicillin	piperazillin/ tazobactam	cefuroxim	cefotaxim	ceftriaxon	ceftazidim	trimetoprim- sulfamet	ciprofloxacin	tobramycin	gentamycin	netilmicin	meropenem
Klebsiella (n=1)	1=I	nd	1=S	1=S	1=S	1=S	nd	1=S	1=S	1=nd	1=S	nd	1=S
E.Coli (n=10)	4=R 6=nd	1=S 7=I 2=R	10=S	10=S	10=S	9=S 1=I	1=S 1=I 8=nd	9=S 1=R	10=S	10=nd	10=S	10=nd	10=S
Enterobacter species (n=1)	1=R	1=R	1=S	nd	nd	nd	nd	1=S	1=S	nd	1=S	nd	1=S
Proteus mirabilis (n=1)	nd	1=I	1=S	1=I	1=S	1=S	nd	1=S	1=S	nd	nd	1=S	1=S
Pseudomonas aeruginosa (n=1)	1=R	nd	1=S	nd	nd	nd	1=S	nd	1=S	1=S	1=S	nd	1=S

S=sensitiv(følsom) I=intermediær(moderat følsom) R=resistent nd=not done

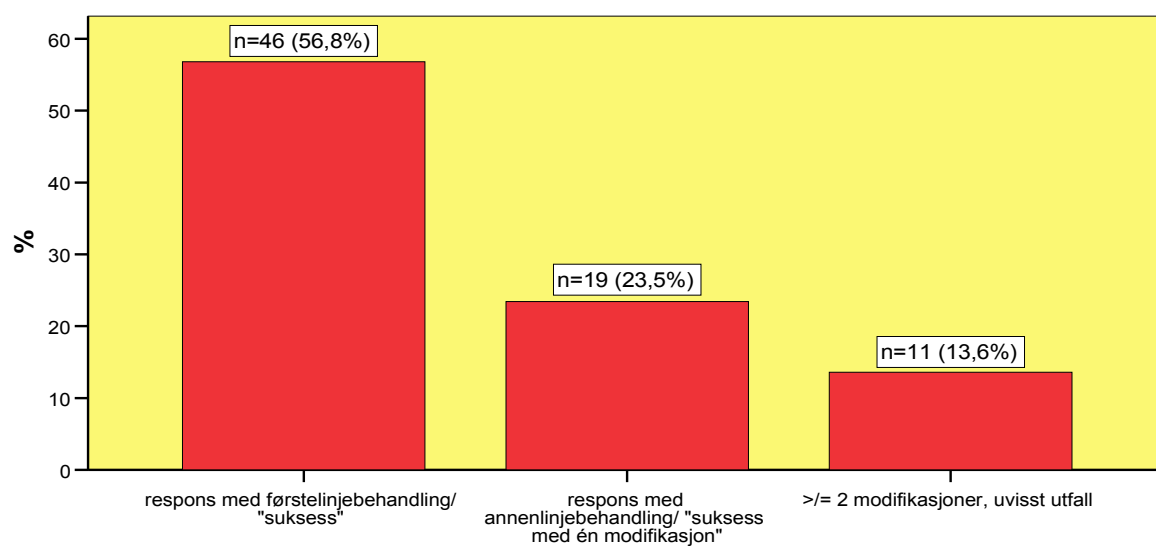
## Responsevaluering – tabell 6

	n	%	på dag (median)
respons med førstelinjebehandling («suksess»)	46	56,8	3,0
respons med annenlinjebehandling («suksess med én modifikasjon»)	19	23,5	6,0
kumulativ responsrate	65	80,2	
respons ikke registrert («to/flere modifikasjoner, utfall uvisst»)	11	13,6	
død under førstelinjebehandling	2		3,5

## Responsevaluering førstelinjebehandling – tabell 7

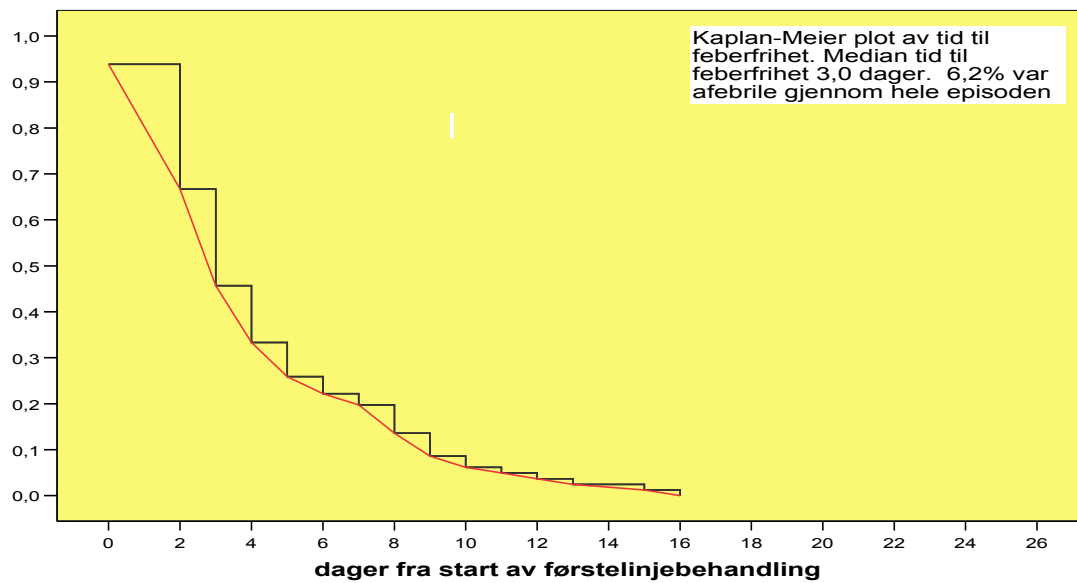
	n/total	%	på dag (median)
penicillin + gentamycin	13/24	63,2	3,0
3.gen. Cephalosporin	24/38	54,2	2,5
meropenem/piperacillin-tazobaktam	2/2	100	
ciprofloxacin	1/3	33,3	
annet	6/14	42,9	

## Responsevaluering – graf 5

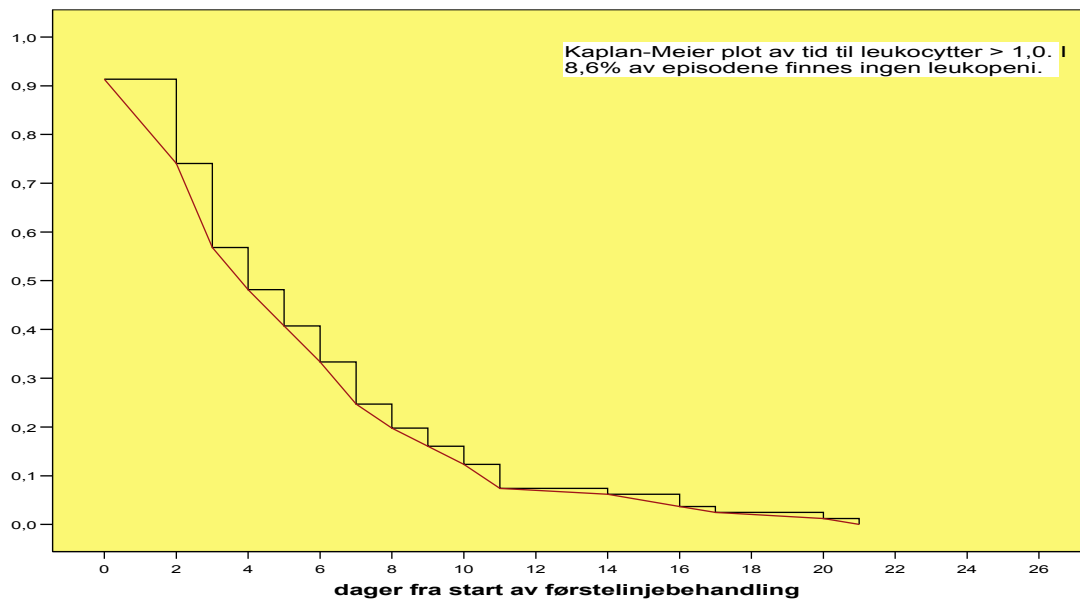




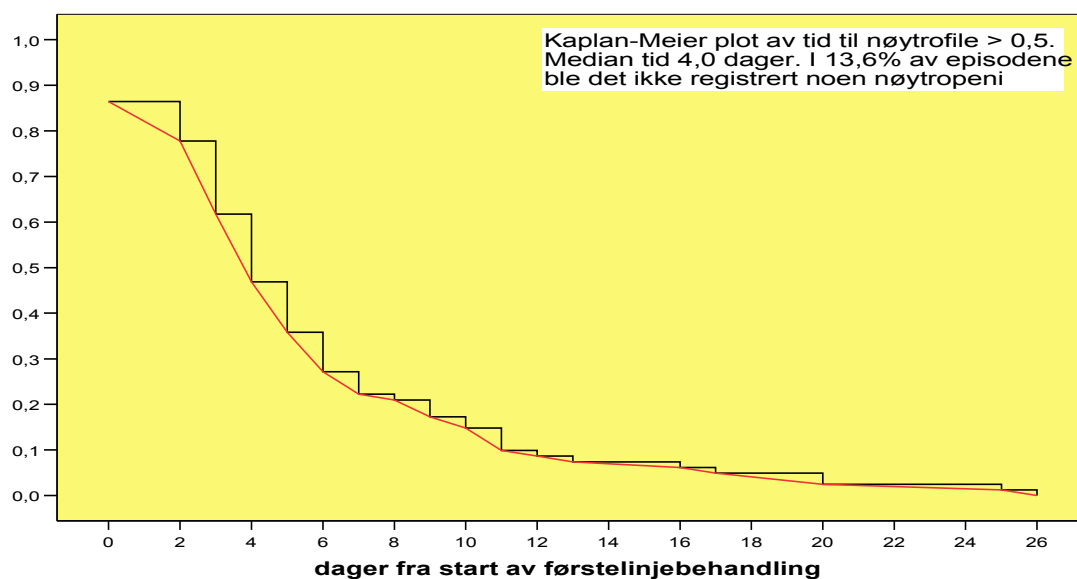
**tid til feberfrihet - graf 1**



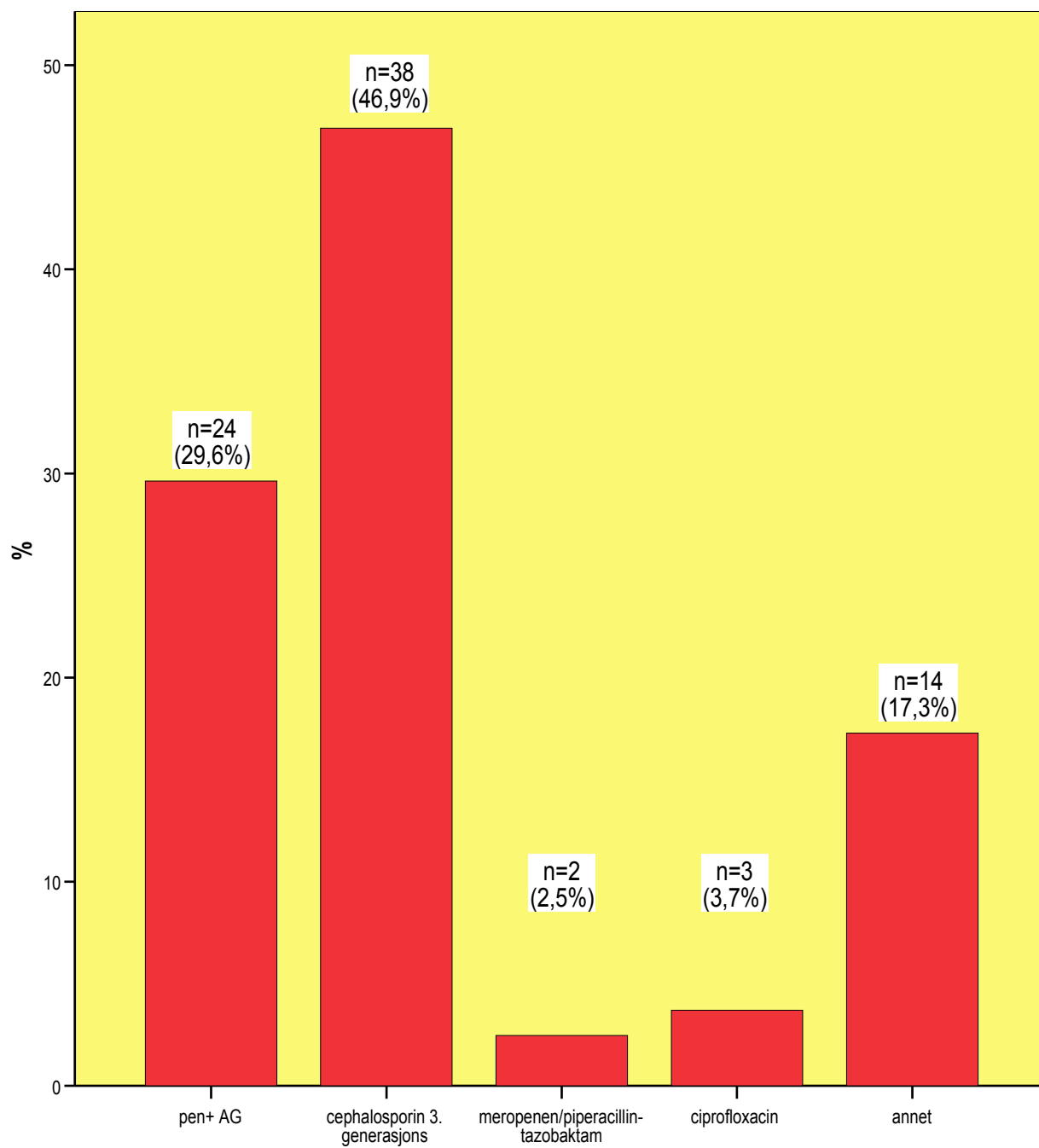
**tid til leukocytter > 1,0 - graf 2**



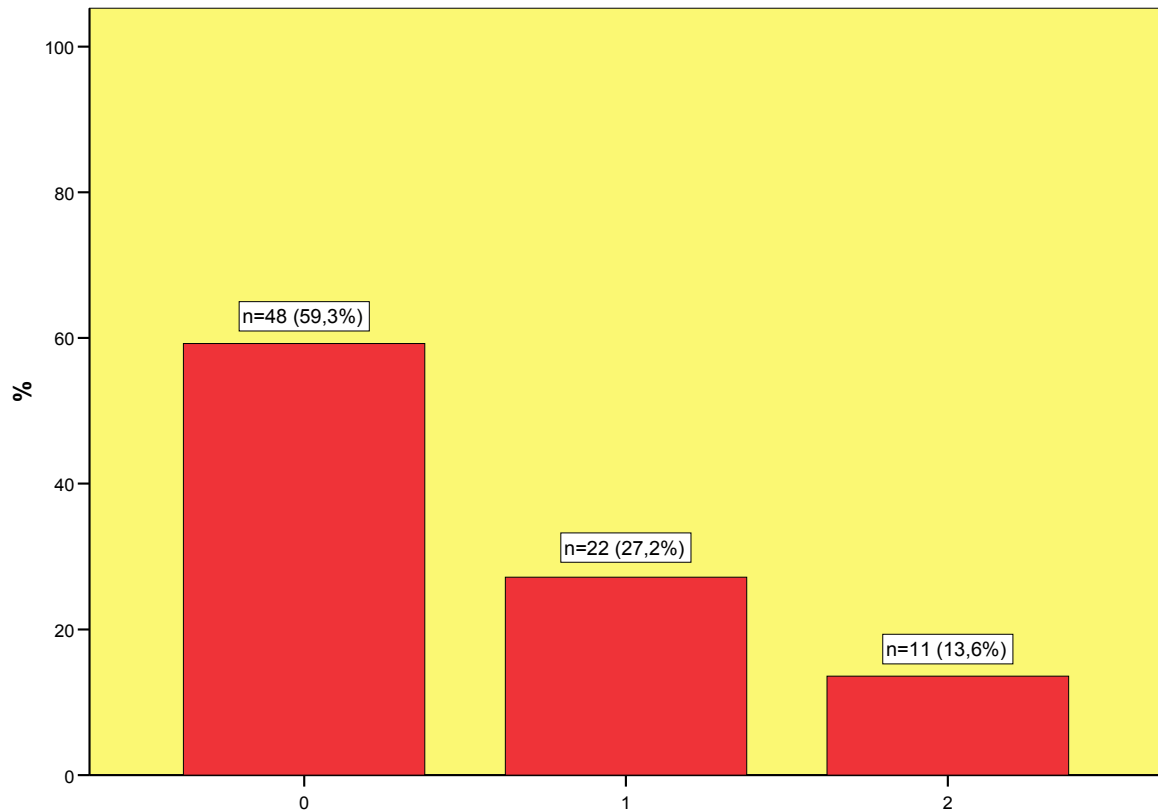
**tid til nøytrofile > 0,5 - graf 3**



førstelinjebehandling - graf 4



Antall modifikasjoner - graf 6



Tid til første modifikasjon - graf 7

